



Achados clínicos, radiológicos e de biópsia transbrônquica em pacientes com COVID-19 prolongada: série de casos

Bruno Guedes Baldi¹, Alexandre Todorovic Fabro², Andreia Craveiro Franco³, Marília Helena C Machado³, Robson Aparecido Prudente³, Estefânia Thomé Franco³, Sergio Ribeiro Marrone⁴, Simone Alves do Vale³, Talita Jacon Cezare³, Marcelo Padovani de Toledo Moraes², Eloara Vieira Machado Ferreira⁵, André Luis Pereira Albuquerque¹, Marcio Valente Yamada Sawamura⁶, Suzana Erico Tanni³

1. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
2. Departamento de Patologia e Medicina Legal, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo – USP – Ribeirão Preto (SP) Brasil.
3. Disciplina de Pneumologia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu (SP) Brasil.
4. Disciplina de Radiologia, Departamento de Dermatologia e Radioterapia, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu (SP) Brasil.
5. Disciplina de Pneumologia, Departamento de Medicina, Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP) Brasil.
6. Instituto de Radiologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Recebido: 25 outubro 2021.

Aprovado: 19 fevereiro 2022.

Trabalho realizado no Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu (SP) Brasil.

RESUMO

Esta comunicação breve demonstra a correlação de sintomas respiratórios persistentes com achados funcionais, tomográficos e de biópsia pulmonar transbrônquica em pacientes com COVID-19 que tiveram um longo período de acompanhamento. Relatamos uma série de seis pacientes com COVID-19 com acometimento pulmonar que apresentavam dispneia persistente após 4-15 meses da alta. Realizamos biópsias transbrônquicas, e o padrão histopatológico consistentemente demonstrou remodelação peribrônquica com fibrose pulmonar intersticial. Portanto, a biópsia pulmonar pode ser útil na abordagem de pacientes com COVID-19 prolongada, embora o tipo de procedimento, suas indicações precisas e o momento de sua realização ainda não estejam esclarecidos.

(Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos – ReBEC; número de identificação: RBR-8j9kqy [http://www.ensaiosclinicos.gov.br])

Descritores: COVID-19; COVID-19/patologia; Fibrose pulmonar; Testes de função respiratória; Biópsia.

A prevalência de acometimento pulmonar na COVID-19 aguda grave é elevada, e há preocupação quanto à ocorrência de sequelas pulmonares em longo prazo.^(1,2) No entanto, o risco, a prevalência e a gravidade da fibrose pulmonar pós-COVID-19 ao longo do tempo ainda são incertos.^(1,3) Ainda há um baixo número de laudos histopatológicos de lesões pulmonares, sendo eles em sua maioria baseados em explantes e necropsias.⁽⁴⁻¹⁰⁾ Além disso, laudos patológicos de doença pulmonar intersticial secundária à COVID-19 em longo prazo são ainda mais escassos.

Pacientes com COVID-19 podem apresentar três principais padrões histopatológicos pulmonares: lesões epiteliais e dano alveolar difuso (DAD); lesões vasculares; e fibrose intersticial. Esses padrões podem coexistir no mesmo paciente durante a história natural da doença.^(9,11) O padrão histopatológico mais comum descrito em casos agudos e graves é o DAD. As fases progressivas do DAD incluem um padrão exsudativo precoce com edema e formação de membrana hialina, uma transição para uma fase de organização, seguida mais tarde de uma fase fibrosante.^(9,12)

Uma melhor compreensão das sequelas pulmonares das lesões nos pulmões em longo prazo é necessária para a determinação de uma proposta terapêutica mais direcionada e otimizada. O objetivo deste estudo foi relatar achados histopatológicos pulmonares obtidos por meio de biópsia transbrônquica em uma série de pacientes com COVID-19 que tiveram longos períodos de acompanhamento.

Incluimos seis pacientes com diagnóstico de COVID-19, confirmado por RT-PCR positivo de uma amostra de swab nasal, que apresentavam sintomas respiratórios persistentes e anormalidades pulmonares intersticiais na TC após pelo menos 4 meses da alta e suspeita de fibrose pulmonar pós-COVID-19. Todos os pacientes foram acompanhados no Hospital das Clínicas da Universidade Estadual Paulista (UNESP).

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição (CAAE n. 31258820.5.1001.5411) e registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (número de identificação: RBR-8j9kqy). A broncoscopia com biópsia transbrônquica⁽¹³⁾

Endereço para correspondência:

Suzana Erico Tanni. Disciplina de Pneumologia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Rubião Junior, CEP 18600-000, Botucatu, SP, Brasil. Tel.: 55 14 3880-1171. Fax: 55 14 3882-2238. E-mail: suzanapneumo@gmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

foi realizada após discussão multidisciplinar baseada na presença de sintomas ou comprometimento da função pulmonar e persistência de anormalidades pulmonares intersticiais na TC. As amostras pulmonares (tamanho médio = 3,8 mm²) foram avaliadas por um patologista pulmonar experiente. O diagnóstico final foi definido por uma equipe multidisciplinar, com base principalmente na combinação de características clínicas, tomográficas e histopatológicas. Selecionamos pacientes que não estavam em tratamento imunossupressor nem em uso de corticoide sistêmico após a alta. As seguintes variáveis foram coletadas de todos os pacientes antes da biópsia: *baseline dyspnea index* (BDI, índice de dispneia basal); espirometria pós-broncodilatador; $D_{L_{CO}}$; CPT; Pa_{O_2} em ar ambiente; SpO_2 em ar ambiente; distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (DTC6); e pontuação no *Saint George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ). Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento informado.

A Figura 1 mostra as TCs dos participantes do estudo antes e após a alta, enquanto a Figura 2 mostra os achados histopatológicos das biópsias dos pacientes.

Paciente 1: mulher de 62 anos de idade, ex-fumante, com diabetes mellitus, teve sintomas de COVID-19 por 15 dias antes da internação e recebeu alta 25 dias depois sem oxigênio suplementar. O fluxo máximo de oxigênio suplementar máximo (OSM) durante o uso da ventilação mecânica foi de $F_{I_{O_2}} = 90\%$ e $Pa_{O_2}/F_{I_{O_2}} < 100$. Quinze meses após a alta, apresentava dispneia (BDI = 7), pontuação no SGRQ de 32,2 e $D_{L_{CO}}$ reduzida (57%). Apresentava espirometria, SpO_2 , Pa_{O_2} e DTC6 (440 m) normais. Em comparação com a TC de tórax na admissão hospitalar (Figura 1A), a realizada 15 meses após a alta (Figura 1B) mostrou melhora, demonstrando discretas opacidades em vidro fosco (OVF) periféricas e posteriores. A análise histopatológica das biópsias mostrou espessamento septal focal por proeminente deposição de matriz extracelular associada à distorção da arquitetura da camada do músculo liso brônquico (Figuras 2A e 2B).

Paciente 2: mulher de 69 anos de idade com hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus e demência teve sintomas de COVID-19 por 15 dias antes da internação e recebeu alta 9 dias depois. O fluxo de OSM por cateter nasal foi de 4 L/min. Sete meses após a alta, a paciente relatava dispneia persistente (BDI = 7). Apresentava espirometria pós-broncodilatador, SpO_2 , e Pa_{O_2} normais, mas CPT (75%), $D_{L_{CO}}$ (52%), DTC6 (389 m/78,8% do previsto) e pontuação no SGRQ (15,7) reduzidas. As TCs na admissão hospitalar e 7 meses após a alta são apresentadas nas Figuras 1C e 1D, respectivamente, e houve melhora tomográfica no acompanhamento, embora houvesse anormalidades pulmonares residuais. A análise histopatológica pulmonar demonstrou leve remodelação peribrônquica hialina com extensão septal e espessamento septal focal por proeminente deposição de matriz extracelular (Figuras 2C e 2D).

Paciente 3: mulher de 65 anos de idade com hipotireoidismo teve sintomas de COVID-19 por 14 dias

antes da internação e recebeu alta 8 dias depois. Utilizou cateter nasal (fluxo de $O_2 = 4$ L/min). Seis meses após a alta, ainda relatava dispneia (BDI = 9), e a DTC6 foi de 502 m. Apresentava espirometria, SpO_2 e Pa_{O_2} normais. A $D_{L_{CO}}$ estava levemente reduzida (62%), e a pontuação no SGRQ foi de 30,8. Em comparação com a TC na admissão hospitalar, a realizada 6 meses após a alta mostrou melhora, demonstrando discretas OVF dispersas (Figuras 1E e 1F, respectivamente). Os achados histopatológicos pulmonares evidenciaram proeminente remodelação peribrônquica com extensa deposição de matriz extracelular (Figura 2E). Destacou-se a distorção da arquitetura da camada do músculo liso brônquico (Figura 2F).

Paciente 4: mulher de 44 anos de idade com asma e HAS começou a apresentar sintomas de COVID-19 7 dias antes da internação e recebeu alta 14 dias depois. Utilizou máscara sem reinalação com fluxo máximo de O_2 de 6 L/min. Quatro meses após a alta, apresentava dispneia (BDI = 8) e pontuação no SGRQ de 40,3. Apresentava espirometria, CPT, $D_{L_{CO}}$ (76%), SpO_2 e Pa_{O_2} normais. Em comparação com a TC na admissão hospitalar (Figura 1G), a realizada 4 meses após a alta mostrou apenas lesões residuais (Figura 1H). Histopatologicamente, a distorção da arquitetura ao redor da remodelação peribrônquica hialina promoveu reação símile-descamativa focal (Figura 2G). Note o desarranjo e hipertrofia da camada do músculo liso brônquico (Figura 2H).

Paciente 5: homem de 85 anos de idade com sintomas de HAS teve sintomas de COVID-19 por 7 dias antes da internação e recebeu alta 16 dias depois. Utilizou cateter nasal com fluxo de OSM de 2 L/min. Dez meses após a alta, ainda apresentava qualidade de vida reduzida (pontuação no SGRQ = 62,0) e DTC6 reduzida (226 m/43,4% do previsto). Não conseguiu realizar a espirometria. Apresentava SpO_2 e Pa_{O_2} normais. A comparação das TCs na admissão e 10 meses após a alta revelou melhora, esta última mostrando apenas lesões pulmonares residuais (Figuras 1I e 1J, respectivamente). A análise histopatológica foi compatível com proeminente remodelação peribrônquica com extensa deposição de matriz extracelular e pequena calcificação (Figuras 2I e 2J).

Paciente 6: mulher de 44 anos de idade com histórico de histerectomia apresentou sintomas de COVID-19 por 7 dias antes da internação e recebeu alta 21 dias depois. O fluxo de OSM com máscara sem reinalação foi de 10 L/min. Sete meses após a alta, relatava dispneia persistente (BDI = 7), e sua pontuação no SGRQ foi de 41,7. A espirometria sugeriu padrão restritivo. Apresentava SpO_2 e Pa_{O_2} normais e DTC6 reduzida (375 m/69,0% do previsto). A TC de acompanhamento demonstrou melhora em comparação com a da admissão hospitalar (Figuras 1K e 1L, respectivamente), mostrando apenas lesões pulmonares residuais. A análise histopatológica pulmonar foi compatível com remodelação peribrônquica com extensa deposição de matriz extracelular (Figuras 2K e 2L).

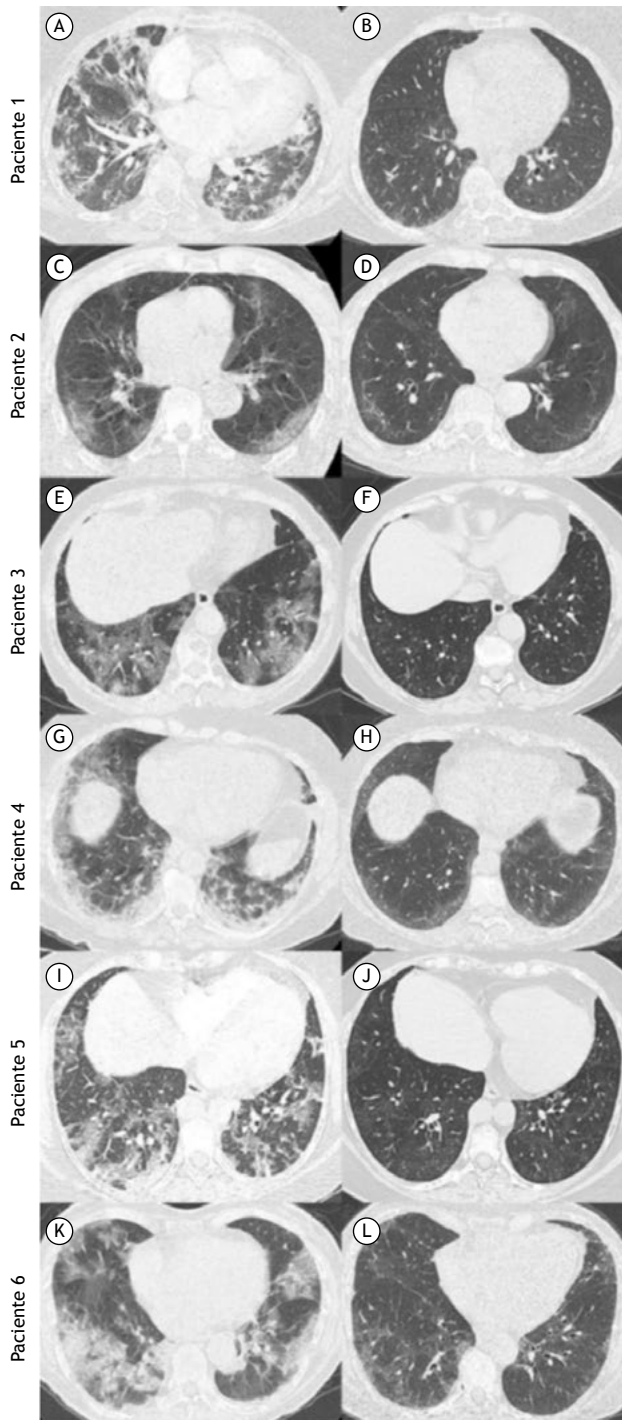


Figura 1. Imagens de TC de tórax dos pacientes estudados. Paciente 1: em A, imagem durante a fase aguda mostrando opacidades em vidro fosco (OVF) bilaterais, consolidações e bandas parenquimatosas; em B: imagem após 15 meses de acompanhamento mostrando discretas OVF periféricas e posteriores. Paciente 2: em C, imagem durante a fase aguda mostrando OVF bilaterais e periféricas; em D, imagem após 7 meses de acompanhamento mostrando discretas OVF com linhas curvilíneas subpleurais e pequenos bronquíolos dilatados no lobo inferior direito. Paciente 3: em E, imagem durante a fase aguda mostrando OVF bilaterais e padrão de pavimentação em mosaico; em F, imagem após 6 meses de acompanhamento mostrando discretas OVF dispersas. Paciente 4: imagem durante a fase aguda mostrando OVF bilaterais e periféricas e consolidações; em H, imagem após 4 meses de acompanhamento mostrando discretas OVF bilaterais e periféricas. Paciente 5: em I, imagem durante a fase aguda mostrando OVF bilaterais; em J, imagem após 10 meses de acompanhamento mostrando discretas OVF e atenuação em mosaico no parênquima pulmonar. Paciente 6: em K, imagem durante a fase aguda mostrando OVF bilaterais e consolidações; em L, imagem após 7 meses de acompanhamento mostrando OVF bilaterais com alguns bronquíolos dilatados.

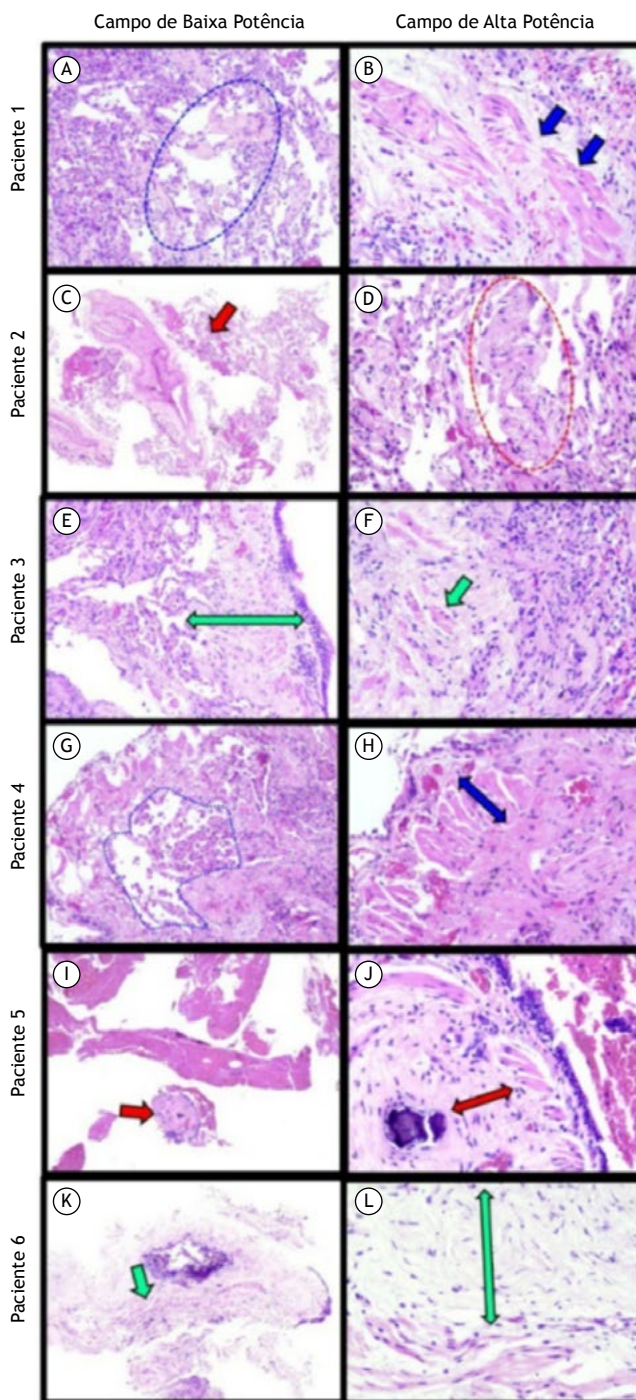


Figura 2. Pannel histopatológico das biópsias transbrônquicas coletadas dos pacientes estudados (H&E; campo de baixa potência, 4 \times , e campo de alta potência, 40 \times). Todos os pacientes apresentaram remodelação peribrônquica hialina com extensão septal. Paciente 1: espessamento septal focal por proeminente deposição de matriz extracelular (elipse tracejada azul em A) associada a distorção da arquitetura da camada do músculo liso brônquico (setas azuis em B). Paciente 2: leve remodelação peribrônquica hialina com extensão septal (seta vermelha em C). Note o espessamento septal focal por proeminente deposição de matriz extracelular (elipse tracejada vermelha em D). Paciente 3: proeminente remodelação peribrônquica com extensa deposição de matriz extracelular (seta verde dupla em E). Destaca-se a distorção da arquitetura da camada do músculo liso brônquico (seta verde em F). Paciente 4: a distorção arquitetural ao redor da remodelação peribrônquica hialina promoveu reação símile-descamativa focal (área delimitada pela linha tracejada azul em G). Note o desarranjo e hipertrofia da camada do músculo liso brônquico (seta dupla azul em H). Paciente 5: proeminente remodelação peribrônquica (seta vermelha em I) com extensa deposição de matriz extracelular (seta vermelha dupla em J) e pequena calcificação. Paciente 6: proeminente remodelação peribrônquica (seta verde em K) com extensa deposição de matriz extracelular (seta verde em L).

Poucos estudos descreveram achados histopatológicos pulmonares em pacientes com COVID-19 após um longo período de acompanhamento. A maioria das séries de casos detalhou características durante a fase aguda e baseou seus achados em tecido pulmonar obtido de necropsias ou de transplantes.⁽⁴⁻¹⁰⁾ Até onde sabemos, este é o primeiro estudo a avaliar características histopatológicas obtidas de biópsias transbrônquicas durante a fase tardia do acometimento pulmonar por COVID-19, 4-15 meses após a infecção aguda. O principal achado do nosso estudo foi que a análise histológica dos seis pacientes com COVID-19 prolongada e anormalidades pulmonares persistentes na TCAR demonstrou sinais de pneumonia intersticial bronquiocêntrica, a maioria deles apresentando distorção da arquitetura e remodelação peribrônquica com deposição de matriz extracelular.

Embora todos os pacientes de nossa série tenham apresentado melhora tomográfica, a dispneia e as anormalidades tomográficas pulmonares ainda permaneceram. Apenas um caso preencheu os critérios para SDRA. No entanto, os achados tomográficos e funcionais tardios desse caso com SDRA foram semelhantes aos dos demais. Não está completamente claro, no entanto, quando é definida a presença de fibrose pulmonar irreversível pós-COVID-19 e quais pacientes podem apresentar melhora tomográfica e funcional ao longo do tempo. Além disso, permanece incerto em qual cenário após a COVID-19 a biópsia pulmonar deve ser considerada para análise histopatológica.^(1,3,14,15)

Descrições anteriores de caracterização histopatológica pulmonar da COVID-19 foram obtidas principalmente de necropsias e de pulmões explantados.^(1,5-7,9,10) Os principais padrões identificados isoladamente ou em associação foram DAD exsudativo e em organização, hemorragia, trombose, deposição de fibrina intra-alveolar, infiltrados linfóides e pneumonia em organização. No entanto, na fase fibrosante do DAD, nosso grupo já demonstrou um fenótipo fibrótico com deposição excessiva de matriz extracelular e colágeno e distorção da arquitetura pulmonar, corroborando outros estudos.⁽⁷⁻¹²⁾ Da mesma forma, alguns casos de necropsia e de pulmão explantado demonstraram fibrose intersticial e bronquiolar, com deposição de colágeno, metaplasia brônquica e remodelação vascular pulmonar. Alguns casos demonstraram áreas de faveolamento microscópico.⁽⁵⁻⁹⁾ Uma recente série de casos reforçou a presença de fibrose intersticial difusa e áreas de faveolamento microscópico em pacientes após um período de acompanhamento de 4 meses.⁽⁸⁾ Nossos achados demonstraram algumas semelhanças, já que identificamos predominantemente pneumonite intersticial bronquiocêntrica. No entanto, até onde sabemos, nenhum estudo descreveu características histológicas e seus padrões após COVID-19 com acometimento pulmonar durante um longo período de acompanhamento, o que contribuiria para uma melhor compreensão desse processo.

Pacientes com doença pulmonar intersticial secundária à COVID-19 podem precisar de monitoramento por mais tempo, preferencialmente por meio de uma abordagem multidisciplinar.⁽³⁾ As lesões pulmonares podem persistir em longo prazo após a COVID-19, embora uma porcentagem significativa dos pacientes possa apresentar melhora funcional e tomográfica progressiva durante o acompanhamento.⁽¹⁵⁾

Nosso estudo apresenta limitações. Em primeiro lugar, houve um número pequeno de pacientes incluídos para conclusões robustas. Em segundo lugar, a biópsia transbrônquica não permite a avaliação de lesões periféricas, que podem apresentar padrões histológicos diferentes dos identificados. Em terceiro lugar, todos os pacientes apresentaram melhora tomográfica no acompanhamento, e não podemos concluir que o padrão aqui encontrado seria o mesmo que os encontrados em pacientes que permanecem estáveis ou pioram durante o acompanhamento.

Em conclusão, achados compatíveis com pneumonia intersticial bronquiocêntrica foram identificados por meio de biópsias transbrônquicas de pacientes com COVID-19 prolongada. Pacientes com acometimento pulmonar secundário à COVID-19 que necessitam de biópsia durante o período de acompanhamento precisam ser mais bem definidos. Com base em nossa série, a biópsia transbrônquica pode ser um passo inicial na avaliação de pacientes com fibrose pulmonar pós-COVID-19 na presença de sintomas ou comprometimento da função pulmonar e persistência de anormalidades pulmonares intersticiais na TC. Mais estudos são necessários para determinar os padrões histopatológicos em um número maior de amostras de tecido pulmonar obtidas por meio de criobiópsia transbrônquica ou biópsia cirúrgica e em pacientes que permanecem estáveis ou apresentam piora do acometimento pulmonar associado à COVID-19. Também será importante avaliar as indicações e respostas ao tratamento medicamentoso em tais cenários, incluindo o uso de corticóides e antifibróticos.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a todos os pacientes e suas famílias que contribuíram para o presente artigo.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

BB, ATF e SET: conceituação do estudo; interpretação clínica, radiológica e histológica; e redação do manuscrito. RAP, ETF, ACF, MHCM, SAV, TJC e MPTM: realização de todos os procedimentos e coleta de dados. MVYS e SRM: interpretação radiológica. EVMF, ALPA, MVYS, BB, ATF e SET: revisão das versões preliminares e final; e aprovação da versão final.

CONFLITO DE INTERESSE

Não declarado.

REFERÊNCIAS

1. Tanni SE, Fabro AT, de Albuquerque A, Ferreira EVM, Verrastro CGY, Sawamura MVY, et al. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a narrative review. *Expert Rev Respir Med.* 2021;15(6):791-803. <https://doi.org/10.1080/17476348.2021.1916472>
2. George PM, Wells AU, Jenkins RG. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Respir Med.* 2020;8(8):807-815. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30225-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30225-3)
3. Baldi BG, Tanni SE. Pulmonary fibrosis and follow-up of COVID-19 survivors: an urgent need for clarification. *J Bras Pneumol.* 2021;47(4):e20210213. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210213>
4. Doglioni C, Ravaglia C, Chilosi M, Rossi G, Dubini A, Pedica F, et al. Covid-19 Interstitial Pneumonia: Histological and Immunohistochemical Features on Cryobiopsies. *Respiration.* 2021;100(6):488-498. <https://doi.org/10.1159/000514822>
5. Bharat A, Querrey M, Markov NS, Kim S, Kurihara C, Garza-Castillon R, et al. (2020) Lung transplantation for patients with severe COVID-19. *Sci Transl Med.* 2020;12(574):eabe4282. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abe4282>
6. Chen XJ, Li K, Xu L, Yu YJ, Wu B, He YL, et al. Novel insight from the first lung transplant of a COVID-19 patient. *Eur J Clin Invest.* 2021;51(1):e13443. <https://doi.org/10.1111/eci.13443>
7. Schwensen HF, Borreschmidt LK, Storgaard M, Redsted S, Christensen S, Madsen LB. Fatal pulmonary fibrosis: a post-COVID-19 autopsy case. *J Clin Pathol.* 2020;jclinpath-2020-206879. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2020-206879>
8. Aesif SW, Bribriescio AC, Yadav R, Nugent SL, Zubkus D, Tan CD, et al. Pulmonary Pathology of COVID-19 Following 8 Weeks to 4 Months of Severe Disease: A Report of Three Cases, Including One With Bilateral Lung Transplantation. *Am J Clin Pathol.* 2021;155(4):506-514. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa264>
9. Li Y, Wu J, Wang S, Li X, Zhou J, Huang B, et al. Progression to fibrosing diffuse alveolar damage in a series of 30 minimally invasive autopsies with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Histopathology.* 2021;78(4):542-555. <https://doi.org/10.1111/his.14249>
10. Flikweert AW, Grootenboers MJJH, Yick DCY, du Mée AWF, van der Meer NJM, Rettig TCD, et al. Late histopathologic characteristics of critically ill COVID-19 patients: Different phenotypes without evidence of invasive aspergillosis, a case series. *J Crit Care.* 2020;59:149-155. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.07.002>
11. Polak SB, Van Gool IC, Cohen D, von der Thüsen JH, van Paassen J. A systematic review of pathological findings in COVID-19: a pathophysiological timeline and possible mechanisms of disease progression. *Mod Pathol.* 2020;33(11):2128-2138. <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0603-3>
12. Nicholson AG, Osborn M, Devaraj A, Wells AU. COVID-19 related lung pathology: old patterns in new clothing?. *Histopathology.* 2020;77(2):169-172. <https://doi.org/10.1111/his.14162>
13. Du Rand IA, Blaikley J, Booton R, Chaudhuri N, Gupta V, Khalid S, et al. British Thoracic Society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults: accredited by NICE. *Thorax.* 2013;68 Suppl 1:i1-i44. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-203618>
14. Wu X, Liu X, Zhou Y, Yu H, Li R, Zhan Q, et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study. *Lancet Respir Med.* 2021;9(7):747-754. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00174-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00174-0)
15. Li X, Shen C, Wang L, Majumder S, Zhang D, Deen MJ, et al. Pulmonary fibrosis and its related factors in discharged patients with new corona virus pneumonia: a cohort study. *Respir Res.* 2021;22(1):203. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01798-6>